CHOLINERGIC R ANTAGONIST

قسمنا ال parasympathetic ل

1. antinicotinic

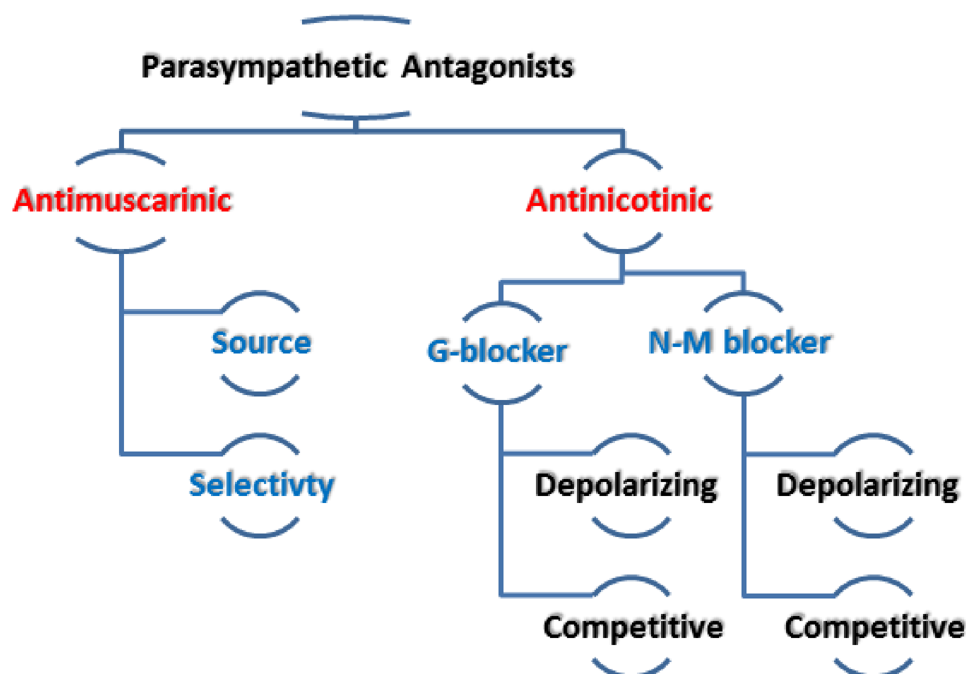
ل N-M blocker و G-blocker (عملي)

2. antimuscarinic

وقسمنا ال G-blocker على حسب ال mechanism of action إلى:
depolarizing و competitive

بالنسبة لل competitive منها دوا مهم Trimetaphan بيتاخد في الجراحات وال emergency hypertension وكان بيوسع ال blood vessel لأنه G-blockerولأنه بيساعد على ال histamine release وله كمان direct vasodilator action وهنسمع أسامي تاني في العملي ، ومش هيشتغلوا أكيد في ال isolated organs لأنهم بيشتغلوا by competition

النوع التاني اللي هو ال depolarizingماعندناش إلا مثال واحد اللي هو nicotine large dose أو حاجة شبهه اسمها ----large dose



VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

فكرة ال nicotine:

إنه لما بيتاخد ب low concentration بيشتغل ك agonist ، بيشتغل على ال N receptor بيفتح فيها Na channels ويعمل depolarization ويخرج ال chemical transmitters.

أما لما يتاخد ب large dose يشتغل في الأول زي ال small dose ك agonist عادي وبعدين يعمل sustained depolarizationيعني يخلي ال receptor لا يستجيب كأنه مقفول بالضبط فيشتغل as antagonist

المجموعة التانية الNM blockers متقسمين بنفس الطريقة لcompetitive و depolarizing

في ال competitive:

ال Nm هتتقفل عند motor end plate without initial stimulation

(يعني تقفل على طول من غير twiches ف الأول أشهرهم curare)

فأول ما العيان ياخدهم يحصل muscle relaxation

مشكلة ال curareإنه بيوطي الضغط وبيعمل tachycardia وكمان histamine released فطلعوا أدوية أحسن منه vecronum, mevacronum وحاجات تانية كتير ودول بيعالجوا من غير الأعراض الجانبية بتاعته

المجموعة التانية اللي هي depolarizing:

مافيهاش إلا دوا واحد اللي هو succinyl choline وده نفس فكرة ال nicotine LD في الأول partial agonist يعمل initial stimulation وبعدين يخلي ال receptor في حالة sustained depolarization لا يستجيب لل A-ch) stimuli) اللي طالع من ال somatic nerve فعملنا deep paralysis

الفرق بين الاتنين إن ده فيه twiches قبل إنما التاني ماكنش في قبله twitches

طبعاً ال competitive ليهم antidote ، لما أحب أطرد ال Nm blocker أعلِّي نسبة ال acetylcholine فبدي anticholine esterase اللي هما إما , physostigmine neostigmine

وفي الحالة دي بستخدم neostigmine لإني مش محتاجه يوصل لل brain وكمان لأن ال neostigmine له

direct action على ال nicotinic receptor

ال succinylcholine مكنش له antidote كنت بعمل artificial ventillation وأدي حاجة تكسر ال succinylcholine اللي هو

pseudocholine esterase من ال fresh blood or plasma

ال succinylcholine ذاكره في الامتحان من الحاجات اللي ليها adverse effect زي ال malignant hyperthermia و ال succinyl apnea وال muscle pain وال hyperkalemia

نرجع بقى لل antimuscarinic قسمناها بطريقتين

يا إما حسب ال source

مجموعة nature زي ال myosin وال atropine
ومجموعة synthetic زي ال atropine substitutes
مجموعة ال nature دي جاية من النباتات
اعرف إن ال myosin له اسم تاني علمي scopolamine

أو على حسب ال selectivity

عندي حاجة تقفل كل ال M زي ال atropine
(non selective muscarinic blocker)
وعندي selective M1 blockers اللي هم
Pirenzepine ,Telenzepine , Dicyclomine
وعندي selective M2 blockers -< Gallamine
وده عبارة عن Nm blocker بيتاخد في الجراحة عشان يعمل muscle relaxation ولكنه بيقفل كمان ال M2 اللي على ال heart فيعمل tachycardia
وعندنا selective M3 blocker زي ال HHSD

atropine

وبدأنا نتكلم عن ال atropine وقولنا إن أشهر النباتات اللي جاي منها هي ال Datura و ال Belladonna
والchemistry:
بتاعته كان فيها حاجة مهمة أوي إن هو alkaloid يعني تركيبته basic ، لو عايز اتخلص منه أخلي ال urine more acidic
كمان كان ester من حمض اسمه tropic acid وbase اسمها tropine
لكن يمكن المعلومة المهمة غن هو كان tertiary amine يعني uncharged يعني lipid soluble
وبالتال يُمتص من كل مكان ماعدا ال intact skin
ممكن أخد ال atropine -< orally ,IV, eye drops ,skin batch
كمان بيعدي BBB وبيؤثر ك depressant and stimulant
بيعدي ال placenta ومافيش منه مشكلة
بالنسبة لل fate فبينزل في ال urine ده اللي بقدر اتحكم فيه بال acidification

الmechanism
أهم حاجة هنقولها إنه competitive ولأنه بيقفل كل ال muscarinic receptors فهو non selective مالهوش علاقة بال nicotinic
لكن الatropine بيضيع شغل الmuscarinic و الnicotinic يعني بيضيع شغل الاتنين لكن بيقفل ال muscarinic بس و not block nicotinic
كان له شغل مهم على exocrine glands , smooth muscles , CVS , CNS
وبالمرة local anesthetic action عشان قبل ال Na channel ومالهوش علاقة بال M receptor
طيب أولاً CVS:
هقفل ال M2 اللي عليها كدة زودت ال A-V conduction , HR وقللت ال atrial conduction وتقريباً ماأثرتش على ال ventricles
طالما زودت ال HR يبقى ينفع في الناس اللي عندهم bradycardia اللي سببها إما drugs وده استخدام مهم ،
إماcarotid sinus syndrome(vagotonia)
وأهم أدوية تعمل B blockers ,Ca channel blockers , digitalis -> bradycardia
وطالما زودت ال A-V conduction يبقى كدة بعالج ال A-V block نتيجة أمراض زي ال infarction
في الحالات دي بندي ال atropine <- ----
بالنسبة لل blood vessels:
فهو مالهوش تأثير أوي عشان ال M3 receptors موجود على كل ال vessels لكن مش بتشتغل إلا عند ال BV بتاعة ال skeletal muscles
لو إدينا atropine بكمية كبيرة وكمان عند الأطفال بيحصل vasodilatation وال mechanism مش واضح أوي وبيعمل flush ، ليها تفسير في الكتاب اللي هو ال histamine بيطلع ،وليها تفسير برة الكتاب إن هو بيقلل العرق وبالتالي بيرفع درجة حرارة الجسم فبيحصل VD ك compensation
بالنسبة لل blood pressure:
فهو مش بيؤثر لأنه ماأثرش على cardiac output وال TRP ، يمكن في ال toxicity بيعمل hypotension
يمكن المهم إني أعرف إنه عمل إيه بعد ال atropine لو اديته ب large dose
شغلهم على الeye:
إنهم قفلوا ال M3 على ال constrictor pupili muscle فعملوا passive mydriasis وهعرفها إن ال light reflex مش موجود
قفلوا ال M2 على الciliary muscle فيحصل cycloplegin <-- loss of accommodation
ضيقنا ال angel وضيقنا ال canal of schlemm فزودنا ال IOP وده خطر في الناس اللي سنهم كبير أو اللي عندهم glaucoma

قللوا الدموع كمان وده اسمه xeropthalmia

الكلام ده بيحصل إما eye drops -< local

أما systemic -> أخدته في الدم ووصل للعين

الatropine على العين له charentas إنه :

أولاً : هيعمل very stinng cycloplegin -> مش هعرف أشوف من قريب

ثانياً : lodaysis -> تأثير لفترة طويلة

ثالثاً : عشان أزيحه من على ال receptor محتاج كمية كبيرة من ال neostigmine and physostigmine

شغله على باقي ال smooth muscles :

أولاً على ال bronchi:

هو بيعالج ال bronchial athma نظرياً لكن عملياً ماينفعش عشان :

1- هيوصل لكل ال muscarinic ويعمل action on CNS

2- هيقلل ال secretions وال mucus of bronchi هيبقى thick ونسميه mucus blog كأن ال bronchi مسدودة

3- بيقلل حركة ال cilia اللي بتطرد ال mucus

بالنسبة لل GIT:

فهو بيعمل relaxation of the wall and contraction of the sphincter فينفع للناس اللي عندهم diarrhea and colics لكن ممكن يعمل constipation

بالنسبة للbladder:

هي Relax wall ويقفل ال sphincter ينفع لو حد عنده incontenance لكن مش كويس للناس اللي عندهم benign prostatic hyperplasia

على ال exocrine gland:

قلل كل ال secretions

- هيعمل جفاف في العين xeropthalmia
- وجفاف في الفم xerostomia
- هيقلل ال bronchial secretions
- وهيقلل ال gastric secretions وبالتالي بيعالج ال peptic ulcer

بيقلل ال sweating من معظم ال sweat glands وبيحصل fever سببها إني مش عارف أعمل heat loss

مالهوش علاقة بال center

الatropine بينشط ال cerebral cortex فبيعلي المود

باخده قبل التخدير الكلي

بينشط ال respiratory center

المفروض يعمل tachycardia لكن لما بيتاخد IV بيعمل في الأول bradycardia سببها إنه بينشط ال CIC قبل ما يقفل ال M2 وفيه تفسير تاني إنه بيقفل ال M2 على ال presynaptic قبل ال postsynaptic

بيقلل ال basal ganglion ويبقفل ال M receptor على ال vomiting center فيقولوا عليه antiemetic بما فيها ال motion sickness و ال myocin علاج أفضل منه

نرجع بقى للاستخدامات : بديه قبل التخدير عشان أقلل ال vagal tone على ال heart فمايحصلش bradicardia أكتر من اللازم ويبقلل ال bronchial , salivary secretions لأني خايف وقت التخدير ممكن يحصل collapse , aspiration لو ال bronchial secretion زاد

بديه عشان أنشط ال respiratory center ،أفضل من ال hyoscine -> atropine

وقفنا عن ال toxicity :

أعراض على ال CNS :

لأنه بيعمل stimulation فالجرعات الكبيرة تعمل anxiety , convulsion ولو مالحقتش العيان بعدها يحصل العكس coma , depression of RC

أعراض على ال eye :

يعمل cycloplegin , xeropthalmia , increased IOP

أعراض على heart :

يعمل tachycardia , palpitation and arrhythmia

ولو أنا عندي angina هيجلي pain

أعراض على secretions , GIT , urinary :

يعمل xeropthalmia ,xerostomia , constipation and urine retention

لو أنا بتكلم عن acute toxicity ودي بتحصل أكتر في الأطفال ، هنقول نفس الأعراض بس هنزود عليها حاجة مهمة عن ال skin -> hot , dry عشان يقلل ال toxicity red عشان ال flush

لما تيجي تبص على عيان فيه acute toxicity بص على pupil size

ال morphine بيضيق حدقة العين وبيسموها pin pint pupil يعنى ضيق زى سن الدبوس وبرده opc بتأثر على الحدقة.

الamphetamine هيعمل mydriasis بما انه sympathomimetic

الatropine برده بيعمل mydriasis

ودول فيه ما بينهم تشابه فى أعراض الtoxicity.

اللى يفرق ما بين ال sympathomimetic زىamphetamine

و parasympatholytic زىatropine هو light reflex ←

لو ببص على amphetamine فيه mydriasis بس هيستجيب للضوء لأنى مشغل ال α اللى على dilator مش قافل الconstrictor اللى عليها M.

لكن ال atropine هلاقىpassive mydriasis مفيش light reflex .

الatropine ← ممكن يوطى الضغط شويه لكن الamphetamine ← يعلى الضغط أوى

نقول الcontraindication ←

دول مصايب← 1- glaucoma

2- اللى عندهم benign prostatic hypertrophy

حاجات بقى ممنوع فيها بس مش بيعمل مصايب←

1- اللى عنده angina، arrhythmia، tachycardia

2- fever

3- constipation

أعالج ازاي atropine toxicity ←

القاعدة الأولى← gastric lavage اللى هو غسيل المعدة،وده مينفعش للى عنده coma وواخد الدوا قريب مش من زمان ويكون الدوا oral

القاعدة الثانية← سبب الوفاة غالبا respiratory failure،أديله O2 أوأحطه على ventilator وأعمل aspiration لأي fluid موجود

القاعدة الثالثة ← antidote، أدى حاجه تعلى acetylcholine وهى anticholinestrase علشان تشيل atropine من على ال receptors اللى قافله

طيب نرجع نقول physo ولا neo

نظريا الphyso أحسن علشان بيعالج مشاكل centre and peripheral

لكن ال physo وatropine مع بعض هيزود الconvulsion جدا

فالحل الآمن هو ال neo مع علاج منفصل للتشنجات

الأعراض اللى مش هتتصلح مع ال antidote ←

1- زى ال convulsion علاجه انى أدى IV

2- زى ال fever ده مش هيتصلح ولا بphyso ولاneo طب اعمل إيه؟

ديه أعالجها ب aspirin ولا paracetamol ؟

الحقيقة إن مفيش مشكله فى hypothalamus heat regulatory centre وبالتالي المشكلة مش فيهم والأدوية ديه مش هتنفعهم، المشكلة عندي إن مفيش sweating علشان كده هقلل درجة الحراره بكمدات باردة عقبال ما neo يشتغل على M receptors on sweat glands

لما أقول إن الدوا نازل فى urine unchanged،معنى كده انه مش بيعدى على liver علشان يحصله metabolismوبعدين ينزل،وده نسبته 30% من الatropine

الفكرة إن الatropine دهlipid soluble يعنى ممكن يرجع يحصله امتصاص من الخلايا المبطنة للنفرون وميتزلش.

فالعلاج انى ←

أخلى الionized ← atropine علشان ينزل فىurine فأحطه فى وسطacidic

ممكن انزله عن طريقforced dieresis وده أقدر أطرد بيه الأدوية اللى فى الجسم

وممكن اعمل hemodialsis وهو غسيل كلوي بشرط إن نسبة الدوا فى البلازما تبقى عاليه

وميبقاش ماسك فى plasma protein جامد
لكن فى حالة ال atropine يفضل acidification of urine
الtannic acid بيتاخد بس فى الalkaloid toxicity لكن مش بيستخدم بشكل عام
بدائل الatropine ←
لأن الatropine ده tertiary وبالتالي يوصل ل CNS فطلعوا بدائل تكون quaternary
كمان هو non specific بيقفل كل muscarinic فطلعوا حاجات تانيهmore selective
مشكلة الatropine كمان فى الشخص اللى عندهbronchial asthma إن بديله ال atropine
فى شكل tablets معنديش بخاخة atropine وبالتالي هيمتص كويس لأنهlipid soluble
وهيعملى CNS action مش مطلوب وهيقفل كل الMuscarinic
كمان عمل dry secretion قلل الماء ومقللش ال mucous وخلى الcilia كمان مش عارفه تحرك ال mucous.

طيب مين الـatropine substitutes

دول خمس مجموعات←
الأولى/mydriatic atropine substitute ودول بيعالجوا مشاكل العين
الثانية / antisecretory antispasmodic
وديه بتعالج إفراز الHCL الكتير«antisecretory'
وفيه منها بيعالج ulcers وكمان الspastic أو الantispasmodic' colic'
الثالثة / ديه بتشتغل على الurinary bladder ←relax wall and contract sphincters
وبالتالي بيعالج الincontinence وكمان بيعالجpost operation bladder spasm
وده بييجى بعد العمليات ومرض صعب ومتعب وكمان الأطفال اللى عندهم urisis (تبول لا ارادى)
المجموعة الأخيرة بتاعة ال parkinsonism/
dopamine قليل وacetylcholine بقا اكتر فحصل tremors والحاجات ديه
الهدف من الatropine مش انى أزود شغل الdopamine لكن انى أقل ال M receptor

فأعمل balance بينه و بين ال
Ach بالمناسبة المجموعة بتاعة الanti parkinsonism ديه quaternary ولا tertiary ؟
أكيد tertiary علشان يوصل للbrain

المجموعة الأولى اللى هي الmydriatic

مزاياها هي عكس عيوب ال atropine
1- short duration « لو قدرت تحفظ الأرقام أحفظ »
2- مش بيعملوا cycloplegia قوية زى الAtropine
3- أقدر أعملهم antagonism
الAtropine ممكن ارجع أعمل antagonism علشان العيان يعرف يشوف بعد الfundus

examination زى ما قولنا مع الpilocarpine لكن بياخد وقت أطول بفضل مقعد العيان جنبى فترة طويلة
الeserine هو الاسم التجاري بتاع الphysostigmine
عندي فى الmydriatic استعمالين مهمين←
أولا فى الfundus examination
أو انى أمنع بيه اى adhesion فى حالة اى inflammation زى ما قولنا فى الiris inflammation
طيب امتى مستعملهوش←
فى حالة الglucoma
و فيه ناس بتخاف من اللى عندهم benign prostatic hyperplasia
بيقولوا ممكن ينزل على المناخير فى ال nasolacrimal ductويمتص بال mucosa أو ينزل فى الpharynx و يروح على المعدة (كلام مش منطقي أوى)
طيب فرضا جالك عيان عنده glucoma وعايز افحصله قاع العين أديه
sympathomimetics ده كمان هيقلل ال IOP

المجموعة التانية اللى هي antisecretory antispasmodic

الدوا اللى هو atropine methyl nitrate
بيقولوا عليهم quaternary عشان كده مش بتمتص أوى و بتشتغل local على الGIT ومبيحصلهوش absorption
الدوا ده كمان بيشتغل فى جراحة الأطفال
بعض الأطفال عندهم hypertrophy of pyloric sphincter فتلاقيهم بعد ما يرضعوا بيرجعوا بكمية كبيرة
طيب ما الatropine بيrelax الwall وبيcontract الsphincter ازاى هيعالجه علشان الsphincter اللى فى الphysiological ←stomach اكتر منها anatomical يعنى اعتبرها جزء من الwall فيحصلها relaxation ولو منجحتش لازم تدخل جراحي
الدوا اللى بعده اسمه hyoscine butyl bromideوده اسمه العلمي buscopan
بالمناسبة أنا معنديش حاجة اسمها renal colic
لان الinsensitive to pain← kidney لكن فيه ureteric pain
فيه مجموعتين pirenzepine &telenzepine وده شبه الatropine فى أعراضه وعيوبه
وكمان الdicyclopine و ده بيعالجوا الpeptic ulcer بس فيه أدوية أحسن موجودة حاليا

فيه مجموعة بتعالج الasthma زى ال& Ipratropium tiotropium

دول ليها مميزات عن الatropine
1- بيتاخدوا inhalation
2- هم quaternary ammonium مش tertiary فبيشتغلوا localized على الbronchial mucosa
3- no effect on secretion
4- no effect on cilia
معلومة انهم بيقللوا الcGMP هي صحيحة و لكن مش مهمة فى ال action بتاعهم
والأدوية ديه بتجيب نتيجة مع ناس و فيه ناس مش بتجيب معاهم نتيجة

الأدوية اللى بتعالج ال urinary incontinence

←tolterodine & oxybutynin ده بيشتغل بالذات على الsphincter

أدوية الparkinsonism اللى هم الbenzhexol &benztropine ليه اسم علمي تانى trihexphenidyl

دول هدفهم انهم يقللوا الtremors اكتر من انهم يقللوا ال rigidity
فيه أدوية ليها atropine like action
زى ال tricyclic antidepressants والantipsychotics
والantiarrhythmic والantihistaminics اللى ليهم atropine like action بس
وفيه دوا اسمه pethidineواسمه برده meperidine ده شبه المورفين و بنسميه narcotic analgesic بيعالج ال pain لكنه بيعمل إدمان

عندنا مقارنة بين الatropine و بين الhyoscine الاتنين ليهم نفس الsource (plant origin) مع اختلاف اسم النبات
الاتنين alkaloids
الاتنين tertiary ammonium
الاتنين ester لكن من أحماض مختلفة
الاتنين بيتاخدوا IV و orally و skin patch
الhyoscine اللى بيتاخد skin patch بيعالج الmotion sickness بيتاخد قبل ما تركب المركب و ال more lipid soluble← hyoscine
الاتنين بيقللوا شغل الpara لكن الhyoscine تأثيره على الheart قليل , تأثيره على الexocrine gland أحسن من الatropine
على الCNS الاتنين تقريبا عكس بعض
الatropine← stimulant and depressant but mainly stimulant

لكن الmainly depressant← hyoscine بيعمل hypnosis وanterograde amnesia
يعنى ادخل غرفة العمليات و اخرج مش فاكر حاجة

بيفضلوا الhyoscine اكتر من الatropine فى ال preanathesiaعشان

1- مفيش tachycardia فهتنفعنى لو العيان أصلا عنده ال HR عالي زى الthyrotoxic patient

2- antiemetic أفضل

3- stimulate RC أفضل

4- بيقلل الsecretion

5- يهدى الcerebral cortex

عيوب الhyoscine زى الatropine لكن less tachycardia

موضوع الganglia للعملي لكن مش هنشطبه